



Zeisler, Butler ve Hanna Metotları ile Hesaplanan İyonize Kalsiyum Düzeylerinin Hipokalsemi Tanısındaki Değeri

The Worth of Ionized Calcium Levels Calculated by Zeisler, Butler and Hanna Methods in Diagnosis of Hypocalcemia

Tuba Batur¹, Halil İbrahim Akbay², Erdem Çokluk³

¹Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Konya, Türkiye

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye

³Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Özet

Amaç: Zeisler, Butler ve Hanna metoduyla hesaplanan iyonize kalsiyum düzeylerinin hipokalsemi değerlendirmesinde tanısıl yeterliliğinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Yaşları 20 ile 60 yaş arasında değişen toplam 500 bireye ait tam kan iyonize kalsiyum ve serum total kalsiyum düzeyi retrospektif olarak tarandı. Bireyler serum albümin düzeylerine göre hipoalbuminemi ve normoalbuminemi gruplarına ayrıldı. Bu gruplarda iyonize kalsiyum düzeyi referans alınarak, Zeisler, Butler ve Hanna metoduyla hesaplanan iyonize kalsiyum ve total kalsiyum konsantrasyonlarının hipokalsemi açısından tanısıl performansı incelendi. Direkt ölçülen iyonize kalsiyum ve bahsi geçen formüllerle hesaplanan iyonize kalsiyum düzeyleri arasındaki fark Wilcoxon signed ranks; ilişki ise Spearman korelasyon analiziyle incelendi.

Bulgular: Zeisler, Butler, Hanna metoduyla hesaplanan iyonize kalsiyum düzeyleri direkt ölçülen iyonize kalsiyum düzeyinden yüksekti. Hipokalsemi açısından en yüksek sensitivite ve doğruluk oranına sahip metod; Zeisler metodu idi. Ancak spesifite ve negatif prediktif oranı düşüktü. Hipoalbuminemi grubunda direkt ölçülen iyonize kalsiyum ile hesaplanan iyonize kalsiyum düzeyleri arasında korelasyon izlenmedi. Normoalbuminemi grubunda iyonize kalsiyum ile Zeisler ve Hanna metoduyla hesaplanan kalsiyum düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlendi, ancak bu korelasyon düşük derecedeydi. İyonize kalsiyum ile Butler metoduyla hesaplanan kalsiyum arasında ise korelasyon izlenmedi.

Sonuç: Çalışmanın sonuçları Zeisler, Butler ve Hanna metodunun iyonize kalsiyum tahmininde kullanımını sınırlandırmaktadır. Bu metotlarla iyonize kalsiyum düzeyi konusunda yorum yapmanın güvenilir olmayacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: İyonize kalsiyum; kalsiyum; hipokalsemi

Abstract

Introduction: It was aimed to examine the diagnostic performance of the ionized calcium levels calculated by the Zeisler, Butler and Hanna method on the evaluation of hypocalcemia.

Materials and Methods: Whole blood ionized calcium and serum total calcium levels of 500 individuals aged between 20-60 years were retrospectively screened. Individuals were divided into hypoalbuminemia and normoalbuminemia groups according to their serum albumin concentrations. In these groups, the diagnostic performance of total calcium and ionized calcium concentrations calculated by Zeisler, Butler and Hanna methods in terms of hypocalcemia were examined. While determining hypocalcemia, ionized calcium level was accepted as a reference. The difference and correlation between directly measured ionized calcium and calculated ionized calcium were analyzed by Wilcoxon signed ranks and Spearman correlation analysis.

Results: The ionized calcium levels calculated by the Zeisler, Butler, Hanna methods were higher than the directly measured ionized calcium level. The method with the highest sensitivity and accuracy in terms of hypocalcemia was the Zeisler method. However, the specificity and negative predictive values were low. There was no correlation between directly measured ionized calcium and calculated ionized calcium levels in the hypoalbuminemia group. A significant correlation was observed between ionized calcium and calcium levels calculated by the Zeisler and Hanna methods in the normoalbuminemia group, but this correlation was low. No correlation was observed between ionized calcium and calcium calculated by Butler's method.

Conclusion: The results of the study limit the use of the Zeisler, Butler and Hanna methods in estimating ionized calcium. We believe that it would not be reliable to comment on the level of ionized calcium with these methods.

Keywords: Ionized calcium; calcium; hypocalcemia

Giriş

Organizmayı oluşturan elementler arasında beşinci sırada bulunan kalsiyum (Ca) elementi aynı zamanda vücutta en yüksek miktarda bulunan katyondur. Kalsiyumun yaklaşık %99'u kemik ve diş yapısında hidroksiapatit kristalleri şeklinde bulunur (1). Plazmada bulunan kalsiyumun %45'i serbest (iyonize), %45'i plazma proteinlerine bağlı, %10'u ise anyonlarla şelat halinde bulunmaktadır (1,2). Biyolojik olarak aktif form olan iyonize kalsiyum, kalsiyum düzeyinin değerlendirilmesinde referans test olarak önerilmektedir (1,3). Protein konsantrasyonu; postür değişikliği, venöz staz veya altta yatan çeşitli hastalıklarla değişebilmektedir. Bu durumda, biyolojik olarak aktif olan iyonize kalsiyum düzeyinde değişiklik olmamasına rağmen total kalsiyum düzeyi değişebilmektedir (4). Pratikte kalsiyum düzeyinin değerlendirilmesinde genellikle serum veya plazma total kalsiyum testi kullanılmaktadır. İyonize kalsiyumun direkt olarak ölçülemediği durumlarda total kalsiyum üzerinden geliştirilmiş olan çeşitli formüllerin kullanılması söz konusu olabilmektedir (3). Bu formüllerin kullanımıyla ilgili yapılmış olan çalışmalarda çeşitli formüller türetilmiş olsa da iyonize kalsiyum düzeyini yansıtmadığına ilişkin sonuçlar (2,5,6) mevcut olup bu konu tartışmalıdır. Çalışmamızda ölçülen iyonize kalsiyum düzeyi referans alınarak Zeisler (6), Butler (7) ve Hanna (8) metoduyla hesaplanan iyonize kalsiyum düzeyinin hipokalsemi değerlendirmesinde tanıs

performansının incelenmesi, direkt ölçülen iyonize kalsiyum ile Zeisler (6), Butler (7) ve Hanna (8) metoduyla hesaplanan iyonize hesaplanan kalsiyum düzeyleri arasındaki fark ve ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Ocak- Aralık 2017 tarihleri arasında raporlanmış olan, yaşları 20 ile 60 yaş arasında değişen toplam 500 bireye ait tam kan iyonize kalsiyum, serum total kalsiyum, albümin ve total protein düzeyi retrospektif olarak tarandı. Etik kurul kararı Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi'nden alındı (Etik kurul Kararı: 2021/13-16/13). Çalışmada hastanenin herhangi bir kliniğine herhangi bir sebeple başvurmuş olan tüm bireylerin sonuçları taranarak pH değeri yalnızca 7.35-7.45 aralığında ölçülen örnekler çalışmaya dahil edildi. İyonize kalsiyum düzeyi ABL 90 (Radiometer Medical ApS, Denmark) kan gazı analizöründe ve iyon selektif elektrot yöntemiyle, serum total kalsiyum düzeyi ise Architect C8000 (Abbott Diagnostics, USA) sistemlerinde ve Arsenazo (III) metodu ile ölçüldü. İyonize kalsiyum düzeyleri Zeisler (6), Butler (7) ve Hanna (8) metoduyla hesaplandı (Tablo 1). Bireyler serum albümin düzeylerine göre hipoalbuminemi (<3.5 g/dl) ve normoalbuminemi (3.5-5.2 g/dl) gruplarına ayrıldı. (Hiperalbuminemi grubuna dahil edilecek birey yoktu.)

Tablo 1: İyonize kalsiyum konsantrasyonunun hesaplanmasında kullanılan formüllere genel bakış

	Formül
Zeisler Metodu (6)	$iCa = (6.25 \times (tCa) - ((tprotein) \times 3/8)) / ((tprotein) + 6.5)$
Butler Metodu (7)	$iCa = 0.005 \times alb + 0.980$
Hanna Metodu (8)	$iCa = (118 \times tCa) / (118 + tprotein)$

iCa: iyonize kalsiyum, tCa: total kalsiyum, alb: albumin, tprotein: total protein.

İstatistiksel Analiz: Hipoalbuminemi, normoalbuminemi gruplarında iyonize kalsiyum düzeyi referans alınarak, hesaplanan iyonize kalsiyum konsantrasyonlarının hipokalsemi tanısında sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPV), negatif prediktif değer (NPV) ve doğruluk oranları hesaplandı. Doğruluk şu şekilde hesaplandı; Doğruluk=(Gerçek Pozitif +Gerçek Negatif) / (Gerçek Pozitif +Yanlış Negatif +Yanlış Pozitif +Gerçek Negatif). Normallik testi sonucunda veriler normal dağılım göstermediğinden analizler nonparametrik testler ile gerçekleştirildi. Direkt ölçülen iyonize kalsiyum ve bahsi geçen formüllerle hesaplanan iyonize

kalsiyum düzeyleri arasındaki fark Wilcoxon signed ranks testi ile analiz edildi. Direkt ölçülen iyonize kalsiyum ve bahsi geçen formüllerle hesaplanan iyonize kalsiyum düzeyleri arasındaki ilişki Sperman korelasyon analiziyle incelendi. İstatistiksel analizler Microsoft Excel v2019 ve IBM SPSS Statistics 22 ile yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bireylerin ortalama yaşı 37 ± 7.2 olarak hesaplandı. Bireylerin %51'ini erkek, %49'unu kadın cinsiyet oluşturmaktaydı. %64'ü normoalbuminemi, %36'sı

Tablo 2: Direkt ölçülen ve çeşitli formüllerle hesaplanan iyonize kalsiyum düzeylerine ilişkin tanımlayıcı istatistik verileri

	iCa (mmol/l)	Zeisler(mmol/l)	Butler(mmol/l)	Hanna(mmol/l)
Hipoalbuminemi	0.88 (0.25-1.21)	0.97 (0.74-1.10)	1.12 (1.07-1.15)	1.32 (1.12-1.50)
Normoalbuminemi	0.94 (0.43-1.47)	1.02 (0.85-1.47)	1.17 (1.14-1.22)	1.45 (1.20-1.99)

Değerler median (min-max) olarak belirtildi. Zeisler (6), Butler (7), Hanna (8) metoduyla hesaplanan iyonize kalsiyum düzeyleri direkt ölçülen iyonize kalsiyum (iCa) düzeyleriyle her iki grupta da farklılık göstermiş olup hesaplanan düzeyler direkt ölçülden daha yüksek izlendi (Her iki grupta direkt ölçülen iyonize kalsiyum ve üç formülle hesaplanan düzeylerin karşılaştırıldığı tüm analizlerde $p<0.001$ olarak hesaplandı).

Tablo 3: Hipoalbuminemi grubunda total kalsiyum ve formüllerle hesaplanan iyonize kalsiyum düzeylerinin tanısal performansına ilişkin veriler

	Sensitivite %95 CI	Spesifite %95 CI	PPV %95 CI	NPV %95 CI	Doğruluk %95 CI
Total kalsiyum	86.2 81.2-91.2	66.6 37.5-95.7	98.6 98.4-98.8	14.3 7.8-20.8	85.5 80.7-90.3
Zeisler Metodu (6)	94.5 91.2-97.3	0.0 0	98.8 98.8-98.9	0.0 0	93.4 90.2-96.6
Butler Metodu (7)	91.0 87.2-94.8	20.0 2.5-37.5	95.3 94.1-96.5	11.1 3.2-19.0	87.2 83.4-91.6
Hanna Metodu (8)	1.2 0.1-2.3	100.0 -	100.0 -	3.6 3.5-3.7	4.7 2.1-7.3

Değerler yüzde (%) olarak belirtildi. PPV:pozitif prediktif değer, NPV: negatif prediktif değer, CI: confidence interval (güven aralığı)

Tablo 4: Normoalbuminemi grubunda total Ca ve formüllerle hesaplanan iyonize kalsiyum düzeylerinin tanısal performansına ilişkin veriler

	Sensitivite %95 CI	Spesifite %95 CI	PPV %95 CI	NPV %95 CI	Doğruluk %95 CI
Total calcium	40.0 34.2-45.8	88.9 81.6-96.2	95.6 93.1-98.1	19.5 17.4-21.6	46.9 41.3-52.5
Zeisler Metodu (6)	92.5 89.3-95.7	33.3 13.3-53.3	93.9 92.2-95.6	28.6 15.0-42.2	87.6 83.5-91.7
Butler Metodu (7)	33.9 25.3-42.5	1.9 0.2-3.6	27.7 22.8-32.6	2.6 0.7-4.5	18.7 17.8-19.6
Hanna Metodu (8)	0.0 0-5.4	100.0 -	- -	8.2 8.2-8.2	8.2 3.1-13.3

Değerler yüzde (%) olarak belirtildi. PPV: pozitif prediktif değer, NPV: negatif prediktif değer, CI: confidence interval (güven aralığı)

hipoalbuminemi grubundaydı. Her bir gruba ait direkt ölçülen ve hesaplanan kalsiyum düzeylerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 2’de özetlendi. Zeisler, Butler, Hanna metoduyla hesaplanan iyonize kalsiyum düzeyleri direkt ölçülen iyonize kalsiyum (iCa) düzeyleriyle hem hipoalbuminemi hem de normoalbuminemi grubunda farklılık göstermiş olup hesaplanan düzeyler daha yüksekti ($p<0.001$), (Tablo2). Hipokalsemi tanısında iyonize kalsiyum düzeyi referans alındığında; hipoalbuminemi grubunda en yüksek sensitivite

(%94.5) ve doğruluk (%93.4) oranına sahip metot Zeisler (6) metoduuydu. Ancak spesifite (%0.0), NPV (%0.0) oranı düşüktü (Tablo 3). Normoalbuminemi grubunda en yüksek sensitivite (%92.5) ve doğruluk (%87.6) oranına sahip metot Zeisler (6) metoduuydu. Ancak spesifite ve NPV oranı %33.3; %28.6 olarak hesaplandı. (Tablo 4). Korelasyon analizlerinin sonuçları değerlendirildiğinde hipoalbuminemi grubunda direkt ölçülen iyonize kalsiyum ile formüllerle hesaplanan iyonize kalsiyum düzeyleri arasında

korelasyon izlenmedi ($p>0.05$). Normoalbuminemi grubunda iyonize kalsiyum ile Zeisler (6) ve Hanna (8) metoduyla hesaplanan kalsiyum arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlendi, ancak bu korelasyon düşük derecedeydi ($p=0.010$; $r=-0.269$, $p=0.014$ $r=-0.254$). Normoalbuminemi grubunda iyonize kalsiyum ile Butler metoduyla hesaplanan kalsiyum arasında ise korelasyon izlenmedi ($p>0.05$).

Tartışma

Kalsiyum düzeyinin belirlenmesinde direkt iyonize kalsiyum düzeyinin ölçülmesi önerilse de pratikte yaygın olarak total kalsiyum düzeyi ölçülerek değerlendirme yapılmaktadır. Total kalsiyum düzeyi protein konsantrasyon değişikliği, asit baz denge bozukluğu, sitratlı kan transfüzyonu, sitrat antikoagülasyonu gibi durumlarda yanıltıcı sonuçlara sebep olabilmektedir (9-11) Bu nedenle total kalsiyum testi üzerinden iyonize kalsiyumu tahmin etmeye yönelik formüller geliştirilmiştir. Formüllerin değerlendirilmesi amacıyla çeşitli çalışmalar (2,5,6) yapılmış olsa da dahil edilen birey sayısı, hasta grubu, hesaplamalarda kullanılan formüller, ölçüm yapılan cihazlar gibi konular çalışmamızda farklılık göstermektedir. Çalışmamızda üç farklı metotla [Zeisler (6), Butler (7), Hanna (8)] hesaplanan iyonize kalsiyum düzeyinin direkt ölçülen iyonize kalsiyum ile arasındaki farkı, birbirleriyle ilişkisi, hipokalsemi tanısındaki performansı değerlendirildi. Zeisler (6) metodunda tanısal doğruluk oranları yüksek izlendiyse de spesifite ve NPV oranı düşüktü. Total kalsiyumun hipokalsemi açısından sensitivitesi şaşırtıcı bir şekilde normoalbuminemi grubunda hipoalbuminemi grubundan daha düşüktü. Oysa hipoalbuminemi varlığında; iyonize kalsiyum düzeyinde değişiklik olmamasına rağmen total kalsiyum düzeyinde değişimler olduğu ve dolayısıyla total kalsiyumun aktif kalsiyum olan iyonize kalsiyum düzeyini yansıtmadığı bilinmektedir (12). Çalışmada hesaplanan kalsiyum düzeylerinin tümünün hipokalsemi açısından tanısal performansı yetersizdi. Direkt ölçülen iyonize kalsiyum düzeyiyle korelasyonları incelendiğinde yalnızca normoalbuminemi grubunda Zeisler (6) ve Hanna (8) metodu için anlamlı korelasyon izlendi; ancak bu ilişki de düşük derecedeydi ($p=0.010$; $r=-0.269$, $p=0.014$ $r=-0.254$). Hesaplanan kalsiyum değerleri direkt ölçülen iyonize kalsiyum değerlerinden yüksekti ($p<0.001$), (Tablo 2-4). Yapılan çalışmalarda çeşitli metotlarla hesaplanan iyonize kalsiyum düzeyinin iyonize kalsiyum düzeyini yansıtmadığına ilişkin sonuçlar mevcuttur (2,5,6,13). Dickerson ve ark

(2) tarafından travma hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada yedi iyonize kalsiyum hesaplama formülünün hipokalsemiyi değerlendirme açısından duyarlılığı düşük, yanlış negatiflik oranı yüksek bildirildi. Mir ve ark (5) tarafından gerçekleştirilen çalışmada düzeltilmiş total kalsiyum düzeyleri hesaplanmış, değerlerin %50'si alınarak hesaplanan iyonize kalsiyum düzeyleri elde edildikten sonra, bu değerlerin ölçülen iyonize kalsiyum ile karşılaştırması yapıldığında anlamlı farklılık olduğu, ölçülen ile hesaplanan kalsiyum düzeyleri arasında bariz tutarsızlık olduğu bildirildi. Zulkufli ve ark (13) tarafından yapılan bir başka çalışmada dört farklı iyonize kalsiyum hesaplama yönteminin kalsiyumu olması gerekenden daha yüksek hesapladığı ve dolayısıyla hipokalsemi değerlendirmesinde hatalara sebep olabileceği saptandı. İyonize kalsiyumun hesaplanmasında Zeisler (6), Hanna (7) ve Butler (8) metotları her ne kadar önerilmiş metotlar olsa da bu çalışmanın sonuçlarına göre bu metotların hipokalsemi genel tanısal performansı yetersizdi (Tablo 3,4). Hesaplanan kalsiyum değerleri ölçülen kalsiyumdan yüksekti (Tablo 2). Çalışmada elde ettiğimiz veriler, çeşitli formüllerle hesaplanmış iyonize kalsiyum düzeylerinin ölçülen total kalsiyum düzeyinden daha yararlı olmadığını gösterdi. Çalışmamızda sadece fizyolojik pH değerine sahip numuneler değerlendirildi. pH'ın göz ardı edilmesi, düzeltme formüllerinde yer alıp almaması farklı çalışma sonuçlarına sebebiyet veren faktörler arasında akılda tutulmalıdır. Heparinize tüplere alınan numunelerle yapılan analizlerde kalsiyum düzeylerinin daha düşük ölçüldüğü bilinmektedir (14). Bu nedenle numunelerin hangi tüpe alındığı, analizin gerçekleştirildiği numunenin türü konuları çalışma sonuçlarını değiştirecek düzeyde önemli ve ayrı bir tartışma konusu olarak değerlendirilmelidir. Çalışmanın spesifik bir hasta grubunda yapılmaması, sonuçların retrospektif taranmış olması dolayısıyla verilerin standardize edilememiş olması çalışmanın limitasyonları arasında sıralanabilir.

Sonuç

Total kalsiyum düzeyi üzerinden iyonize kalsiyum düzeyinin tahmin edilmesi amacıyla geçmişte çeşitli formüller türetilmiştir ve hala kullanılmaktadır. Çalışmada Zeisler (6), Butler (7) ve Hanna (8) metodu ile hesaplanan iyonize kalsiyum düzeylerinin hipokalsemi açısından tanısal performansı yetersiz olarak değerlendirildi. Ölçülen iyonize kalsiyum düzeyiyle korelasyonları incelendiğinde yalnızca normoalbuminemi grubunda Zeisler (6) ve Hanna (8) metodu için

anlamli bir korelasyon izlendi; ancak bu iliŝki de dūŝuk derecedeydi ($p=0.010$; $r=-0.269$, $p=0.014$ $r=-0.254$). Her u metotla hesaplanan dūzeyler; direkt olulen kalsiyum dūzeyinden yūksekti ($p<0.001$). Çalıŝmanın sonuçları bu formüllerin kullanımını sınırlandırmaktadır. Zeisler (6), Butler (7) ve Hanna (8) metoduyla iyonize kalsiyum dūzeyi konusunda yorum yapmanın gūvenilir olmayacağı kanaatindeyiz.

Etik Onam: Etik Kurul Kararı Van Yūzūncū Yıl Őniversitesi'nden alındı (Etik kurul Kararı: 2021/13-16/13).

ıkar atıŝması Beyanı: Yazarların bu çalıŝma için herhangi bir çıkar atıŝması yoktur.

Finansal Destek: Bu alıŝma için herhangi bir finansal destek alınmamıŝtır.

Yazar Katkıları: Veri Toplama ve İŝleme; TB, HİA. Analiz ve Yorumlama; TB, HİA, E. Literatūr Taraması; TB, E, HİA. Yazma; TB, HİA.

Kaynaklar

1. Burtis, CA, & Bruns, DE. Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book. Elsevier Health Sciences (2014).
2. Dickerson RN, Alexander KH, Minard G, Croce MA, Brown RO. Accuracy of methods to estimate ionized and "corrected" serum calcium concentrations in critically ill multiple trauma patients receiving specialized nutrition support. JPEN 2004; 28(3):133-141.
3. Mateu-de Antonio J. New Predictive Equations for Serum Ionized Calcium in Hospitalized Patients. Med Princ Pract 2016; 25(3):219-226.
4. Ladenson JH, Lewis JW, Boyd JC. Failure of total calcium corrected for protein, albumin, and pH to correctly assess free calcium status. J Clin Endocrinol 1978;46(6): 986-993.
5. Mir AA, Goyal B, Datta SK, Ikkurthi S, Pal A. Comparison Between Measured and Calculated Free Calcium Values at Different Serum Albumin Concentrations. J Lab Physicians; 2016;8(2):71-76.
6. okluk E, Tuncer FB, Őekerolu MR, Gōzūkara SI, Őzdin M. Zeisler Metodu İle Hesaplanan İyonize Kalsiyum Dūzeyi Direkt İyonize Kalsiyum Olūmüne Alternatif Olabilir Mi?. Van Tıp Derg 2020; 27(1):68-73.
7. Butler SJ, Payne RB, Gunn IR, Burns J, Paterson CR. Correlation between serum ionized calcium and serum albumin concentrations in two hospital populations. Br Med J 1984;289:948-950.
8. Hanna EA, Nicholas HO, Chamberlin JA. Nomogram for estimating diffusible serum calcium. Clin Chem 1964;10:235-240.
9. Doğan Ő. Hipokalsemi Olan Hastalarda Serum Kalsiyum Dūzeylerinin İyonize ve Dūzeltilmiŝ Kalsiyum ile İliŝkisi. Saėlık Bilimlerinde Deėer 2019;9(2) :67-70.
10. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol 2018;103(11):3993-4004.
11. Kozik-Jaromin J, Nier V, Heemann U, Kreyman B, Bōhler J. Citrate pharmacokinetics and calcium levels during high-flux dialysis with regional citrate anticoagulation. Nephrol Dial Transplant 2009;24(7):2244-2251.
12. Hancı V, Őzbilgin Ő. Kalsiyum Dengesi Bozuklukları: Hipokalsemi-Hiperkalsemi. TYBD 2018;12(1):43-58
13. Zulkufli NS, Jamaluddin FA, Yazid TNT. Limitations of calculated ionized calcium & adjusted calcium in critically ill patients: Time to consider measured ionized calcium. Malays J Pathol 2020;42(3):385-394.
14. Sudhakar T, Kandi S, Reddy KB, Rafi M, Ramana KV et al. Impedance of Results Using Lithium Heparin to Plain Tubes for Ionized Calcium. Am J Biomed Res 2014;2(4):67-69.